

ИЗУЧЕНИЕ ИОННЫХ, МОЛЕКУЛЯРНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ИМПЕДАНСА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ И ТКАНЯХ*



А.Л. Зуев,
Институт механики сплошных
сред УрО РАН,
Пермский национальный
исследовательский
политехнический университет



В.Ю. Мишланов,
Пермская государственная
медицинская академия
им. ак. Е.А. Вагнера



А.И. Судаков,
Институт механики сплошных
сред УрО РАН



Н.В. Шакиров,
Институт механики сплошных
сред УрО РАН И

Проведено экспериментальное изучение основных физических закономерностей биоэлектрического импеданса в проводящих внутриклеточных и внеклеточных биологических жидкостях, содержащих также различные белковые молекулы, клеточные элементы и микробы, с целью разработки оригинального лабораторного импедансометрического анализатора для исследования состава крови, тканевой жидкости и конденсатов, определения концентрации в них органических элементов и скорости биохимических и иммунных реакций.

Ключевые слова: электрический импеданс, биологические ткани, органические жидкости, сыворотка крови, биохимический анализ, белковый и клеточный состав, концентрация, диагностические методики.

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине одним из важнейших инструментов для диагностики и контроля за состоянием организма и течением патологических процессов является анализ молекулярного состава и физико-химических свойств внутриклеточной и внеклеточной (интерстициальной и сосудистой) биологических жидко-

стью является анализ молекулярного состава и физико-химических свойств внутриклеточной и внеклеточной (интерстициальной и сосудистой) биологических жидко-

* Исследования выполнены при финансовой поддержке гранта РФФИ № 11-08-96005.

стей. В настоящее время с этой целью широко применяются такие методы, как биохимический, иммуноферментный, иммунофлюоресцентный, радиоимунный и пр. Однако большинство из них имеют высокую себестоимость и требуют продолжительного времени, наличия хорошо оснащенных лабораторий, высококвалифицированного медицинского персонала, дефицитных и дорогостоящих реагентов и материалов. Поэтому разработка новых методов исследования содержания в биологических жидкостях различных составных компонент с возможностью мониторинга динамики изменения их концентрации при развитии различных заболеваний может иметь большое практическое значение для их диагностики. Одним из основных методов диагностики клеточного состава крови стал кондуктометрический, основанный на регистрации биоэлектрического импеданса (электрического сопротивления крови переменному току).

В последние годы импедансометрические методы неинвазивной диагностики внутренних органов человеческого организма приобретают все большую популярность, не в последнюю очередь благодаря своей исключительной доступности, простоте и дешевизне. Так, областями современного применения этих методов в клинической практике являются исследование состояния сердечно-сосудистой системы (реокардиография) [1–4]; дифференциальная диагностика заболеваний паренхиматозных органов (печень и др.); изучение водных секторов организма человека; определение жировой и костно-мышечной массы тела человека [5] и др.

Как известно, электрическим импедансом называется полное (комплексное) сопротивление среды переменному току, состоящее из активного (омического) и реактивного (емкостного) слагаемых. Принципиальная особенность биологических тканей заключается в том, что они представляют собой весьма сложные по химическому составу многокомпонентные среды, значительно различающиеся по физическим характеристикам, в том числе по электропроводным и диэлектри-

ческим свойствам. Токопроводящие свойства характерны для всех биологических внеклеточных жидкостей на основе растворов электролитов (плазма крови, интерстициальная жидкость, желчь). В них свободные ионы, обеспечивающие токи проводимости, образуются за счет диссоциации неорганических солей и белковых молекул. Основными катионами являются соли натрия, калия, кальция и, в меньшей концентрации, других одновалентных и двухвалентных металлов, анионами – хлориды и гидрокарбонаты. Диэлектрические свойства растворов электролитов в основном определяются характерными временами релаксации зарядов и явлениями поляризации – ориентационной дипольной поляризацией молекул диэлектрика-растворителя (воды) и электролитической концентрационной поляризацией раствора вблизи электродов.

В реальных биологических жидкостях, таких как кровь, содержащая различные структурные диэлектрические компоненты (например органические липидные или белковые молекулы, клеточные элементы и пр.), появляется дополнительная макроструктурная поляризация, при которой положительные и отрицательные ионы, перемещаясь под действием внешнего электрического поля в противоположных направлениях, доходят до поверхности этих непроницаемых для них объектов, где и скапливаются, создавая дополнительные дипольные моменты. Поскольку времена релаксации макроструктурной поляризации не очень велики ($\sim 10^{-3}$ – 10^{-8} с), на соответствующих низких частотах в таких биологических средах проявляется значительное реактивное (емкостное) сопротивление, вносящее в свой вклад в биоимпеданс. Вследствие этого удельное сопротивление крови, содержащей, кроме форменных элементов, растворы белков, жиров и полисахаридов, оказывается существенно выше сопротивления электролитических физиологических растворов. Кроме того, воспаление биологических тканей сопровождается повреждением и гидратацией клеток, что приводит к из-

менению емкости клеточных и внутриклеточных мембран. Степень активности воспалительных процессов коррелирует с содержанием в крови лейкоцитов и молекул белков, обладающих характерной электрической проводимостью. Поэтому анализ изменений проводящих и диэлектрических свойств биологических жидкостей (таких как кровь, желчь, интерстициальная жидкость и пр.) является весьма перспективным в медицине для оценки структуры, состояния и жизнеспособности тканей, а также определения интенсивности протекающих в них биологических процессов.

Целью настоящего исследования являлось построение адекватной биофизической модели процессов, связанных с регистрацией электрического импеданса в проводящих модельных и биологических жидкостях, содержащих заряженные или

диэлектрические белковые и клеточные включения; экспериментальное изучение основных физических зависимостей параметров биоимпеданса от свойств и состава органических жидкостей в широком диапазоне частот зондирующего переменного тока; разработка оригинального лабораторного импедансометрического анализатора, измерительных кювет и методик лабораторного анализа для исследования биохимического состава крови и тканевой жидкости; создание программных алгоритмов расчета концентрации содержания органических элементов в биологических жидкостях, скорости протекания в них процессов седиментации, биохимических и иммунных реакций; повышение точности и надежности определения основных показателей жизнедеятельности биологических тканей по данным импедансометрии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Электроимпедансный анализатор

Многоканальный полуавтоматический прибор предназначен для измерения полного сопротивления (импеданса) и углов фазового сдвига тока и напряжения в биологических жидкостях в широком диапазоне изменения зондирующей частоты и времени измерения [6]. Прибор создан на базе АЦП-ЦАП Zet-210 с добавленными электронными платами усилителей, генератора, фазоанализатора и мультиплексора аналого-

вых сигналов. Подключение прибора осуществляется через порт «USB-2» к персональному переносному компьютеру-ноутбуку (рис. 1). Дополнительного источника питания для прибора не требуется. Для проведения более точных измерений прибор первоначально нужно прогреть не менее 10 минут, рекомендуется отключать блок питания ноутбука и работать на аккумуляторе, поскольку блок питания может создавать значительные помехи.



Рис. 1. Лабораторный электроимпедансный анализатор (ноутбук, измерительный блок, иммунологический планшет)

Основные технические характеристики прибора:

- разрядность АЦП – 16 бит;
- разрядность ЦАП – 14 бит;
- питание прибора от порта USB-2 компьютера;
- диапазон измерения величины импеданса – от 10 Ом до 100 кОм (разбит на 2 поддиапазона);
- диапазон измерения угла фазового сдвига – от 0 до 90°;
- диапазон зондирующих частот – от 10 до 30 000 Гц;
- величина зондирующего тока – от 0,05 до 5 мА;
- погрешность прибора – от 0,01 до 2 % в зависимости от диапазона измерения импеданса и угла;
- установка параметров измерения (частоты, тока, времени измерения ячейки, общего времени измерения, частоты регистрации) производится программно с помощью файла управления;
- вывод результатов измерения выполнен в виде графиков и текстовых таблиц с указанием номера ячейки, частоты зондирования и количества точек усреднения данной ячейки за все время измерения в опыте.

Измерительные ячейки и электроды

Измерения проводимости исследуемых модельных жидкостей проводилось в специальных измерительных ячейках (микрокамерах) в виде пластиковых трубочек длиной 18 мм и внутренним диаметром 1,2 мм. Объем микрокамеры составлял 20,35 мкл. Отдельное внимание было уделено тщательности заполнения микрокамер тестируемой жидкостью, для чего использовались ячейки как с двумя, так и с тремя выходными отверстиями. В первом случае одно из отверстий применялось для заполнения камеры, а второе – для регулировки ее равномерного заполнения. Во втором случае камера имела дополнительное центральное отверстие, конгруэнтное к носику пипетки-дозатора, для ее заполнения биологической жидкостью и два боковых, предназначенных для регулировки ее равномерного заполнения. На концах микрокаме-

ры закреплялись металлические (стальные или нихромовые) электроды сложной цилиндрической и конусной формы, внешние концы которых представляли собой воронку для плотного прилегания носика микропипетки, а внутренние концы имели конусную форму для предотвращения вытекания жидкости во время процедуры измерения. Перед измерениями камеры тестировались на проводящих жидкостях с хорошо изученным и известным удельным сопротивлением (таких, как растворы NaCl), измеренные значения импеданса сравнивались с расчетными для данной геометрии рабочих ячеек.

В клинических условиях измерение параметров импеданса исследуемых биологических жидкостей производится в ячейках стандартного иммунологического планшета, широко применяемого в различных областях клинической медицины. Иммунологический планшет представляет собой выполненные из пластика и соединенные между собой плоскодонные лунки объемом 300 мкл. Планшет состоит из 96 лунок, расположенных по 8 штук в виде отдельных 12 пластиковых стрипов, фиксируемых в специальной закрепляющей рамке.

Для измерения электрического импеданса в лунках иммунологического планшета электроды в виде жесткого нихромового провода длиной 5 мм опускались в лунку планшета. Расстояние между парой электродов составляло 3 мм. Измерительный блок подключался к электродам с помощью кабеля.

Исследуемые жидкости

Исследованы различные концентрации растворов проводящих жидкостей: хлорида натрия NaCl (9, 20, 40, 70, 100 г/л); хлорида калия KCl (4,1, 5,1 ммоль/л); хлорида кальция CaCl₂ (2,0, 2,5, 3,0 ммоль/л); сульфата магния MgSO₄ (0,5, 0,8, 1,0 ммоль/л); а также глюкозы в 0,9 %-ном NaCl (4, 5, 14, 26, 56 ммоль/л); альбумина (63, 67, 70, 71, 80, 90, 100 г/л); иммуноглобулина (6,5, 10, 16, 40, 60, 100 г/л); общего холестерина (2,59, 3,1, 3,62, 4,14, 4,65 ммоль/л); альфа-холестерина (0,423, 0,564, 0,705, 0,846, 0,987,

1,128, 1,269, 1,410 ммоль/л); триглицеридов (нейтральных жиров) (0,228, 0,684, 0,912, 1,140, 1,596, 1,824, 2,052 ммоль/л). Холестерин в концентрации 200 мг/дл (5,17 ммоль/л), альфа-холестерин в концентрации 54,6 мг/дл (1,41 ммоль/л) и триглицериды в концентрации 200 мг/дл (2,28 ммоль/л) были предоставлены в тестовом наборе для расчета концентраций этих веществ фирмы «Human».

Исследована сыворотка крови 22 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в форме нестабильной (прогрессирующей) стенокардии в период стационарного лечения в ГАУЗ ПК Городская клиническая больница № 4 (г. Пермь), 20 больных множественной миеломой (ММ), в период стационарного лечения в гематологическом отделении МУЗ Пермская краевая клиническая больница (г. Пермь). Возраст больных ИБС от 53 до 82 лет, среди них 12 женщин и 10 мужчин. Возраст больных ММ – 40–75 лет, 7 женщин, 13 мужчин. 6 больных ММ имели вариант А, 14 – вариант Г. Для сравнения с результатами импедансного исследования определялись концентрация общего белка в сыворотке крови биуретовым методом, концентрация глюкозы – глюкозооксидазным методом. Определение общего холестерина, альфа-холестерина, триглицеридов осуществляли с применением тестовых наборов фирмы «Human». Средняя величина концентрации IgG в сыворотке крови больных ММ составила $24,0 \pm 22,80$ г/л, вариационный размах – от 1,8 до 68,61 г/л.

Методика измерений

Органические вещества брались из тестового набора для биохимического анализа (ампулы объемом 100 мл, содержащие некоторое количество препарата определенной концентрации) и разводились физиологическим раствором в соотношениях долей по объему 90:10, 80:20, 70:30 и т.д. Измерения проводились не менее чем для 3 образцов каждой концентрации на 6 различных частотах (20, 100 Гц, 1, 5, 10, 20 кГц), значения модуля и фазового угла импеданса усреднялись по всем образцам для каждой частоты. Время одного измерения 3 с (что при частоте дискретизации (оцифровки) АЦП 192 кГц давало почти 600 000 точек). Погрешность измерений <0,1 %. Строились дисперсионные зависимости модуля и фазового угла от частоты и зависимости параметров импеданса от концентрации органического вещества.

Программное обеспечение на языке «Delphi» для операционных систем «Windows XP» и «Windows 7» имеет удобный пользовательский интерфейс современного дизайна, обеспечивающий учет обследуемых пациентов с созданием соответствующей базы данных по параметрам: ФИО, возраст, диагноз, дата обследования, результаты обследования. Объем базы данных не менее 250 000 пациентов. Программное обеспечение позволяет проводить последовательное измерение электрического импеданса в каждой из 8 лунок иммунологического пластикового планшета сразу для 8 пациентов с фиксацией результатов измерения, расчетом соответствующих электрических параметров по специальным математическим формулам и автоматическим внесением результатов в базу данных. Программное обеспечение позволяет вывести результаты измерений и расчетов на экран и/или на печать с указанием полных сведений из базы данных дифференцированно по дате исследования и конкретной фамилии пациента из базы данных.

Программное обеспечение на языке «Delphi» для операционных систем «Windows XP» и «Windows 7» имеет удобный пользовательский интерфейс современного дизайна, обеспечивающий учет обследуемых пациентов с созданием соответствующей базы данных по параметрам: ФИО, возраст, диагноз, дата обследования, результаты обследования. Объем базы данных не менее 250 000 пациентов. Программное обеспечение позволяет проводить последовательное измерение электрического импеданса в каждой из 8 лунок иммунологического пластикового планшета сразу для 8 пациентов с фиксацией результатов измерения, расчетом соответствующих электрических параметров по специальным математическим формулам и автоматическим внесением результатов в базу данных. Программное обеспечение позволяет вывести результаты измерений и расчетов на экран и/или на печать с указанием полных сведений из базы данных дифференцированно по дате исследования и конкретной фамилии пациента из базы данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЙ

Измерения показали, что, так же, как для чисто проводящих растворов солей хлорида натрия, хлорида калия, хлорида кальция, сульфата магния, модульное значение электрического импеданса био-

логических растворов уменьшается в зависимости от увеличения частоты зондирующего переменного электрического тока. При достижении частоты 5 кГц значения модуля импеданса уже перестают из-

меняться и остаются примерно постоянными. Одновременно наблюдается и уменьшение фазового угла, который на высоких частотах (более 5 кГц) составляет всего ~1–2 градуса. Это свидетельствует о том, что на высоких частотах электрическое сопротивление жидкости определяется только лишь активным (омическим) сопротивлением, а роль емкостной составляющей сопротивления становится пренебрежимо мала. Характер же зависимости модульной величины импеданса от концентрации биологического компонента определяется его электрическими свойствами. Выяснилось, что можно различить два типа биологических жидкостей, отличных по поведению удельного сопротивления.

В первую группу входят растворы тех веществ, молекулы которых не обладают электрическим зарядом и являются диэлектриками: например, глюкозы или липидов, в частности нейтральных жиров, таких как триглицериды (сложных эфиров глицерина и жирных кислот), поступающих в организм с пищей, синтезирующихся в жировой ткани, печени и кишечнике и являющихся главным источником энергии для клеток. В этих растворах (жиры + водный раствор хлорида натрия NaCl) увеличение концентрации триглицеридов при сохранении общего объема раствора означает одновременное уменьшение концентрации ионов хлорида натрия, что приводит к значительному (в несколько раз) повышению активного

(омического) сопротивления раствора (рис. 2). В результате появляется возможность уверенного (с относительно большой точностью) определения концентрации триглицеридов в таких растворах по значениям их электрического импеданса.

Во вторую группу входят растворы тех веществ, молекулы которых сами обладают электрическим зарядом и способны вносить дополнительный вклад в ионную проводимость растворителя (физиологического раствора NaCl): растворы общего холестерина, альфа-холестерина, альбумина, иммуноглобулина. В этих растворах, при росте в них концентрации белка, увеличение активного сопротивления за счет уменьшения концентрации ионов хлорида натрия компенсируется дополнительной ионной проводимостью, создаваемой самими белковыми молекулами. В результате общее сопротивление (модуль импеданса) таких растворов в целом или не меняется, или чуть-чуть увеличивается, или уменьшается, в зависимости от конкретного вещества (рис. 3). Поэтому однозначное определение концентрации белков в таких растворах по значениям их активного сопротивления оказывается невозможным.

Однако на низких частотах – от 20 до 10 000 Гц (в так называемой области альфа-дисперсии электрического импеданса), вклад емкостной составляющей сопротивления, тем не менее, не является малым (значения фазового угла доходят до 20–30 градусов). При этом обнаружено, что зави-

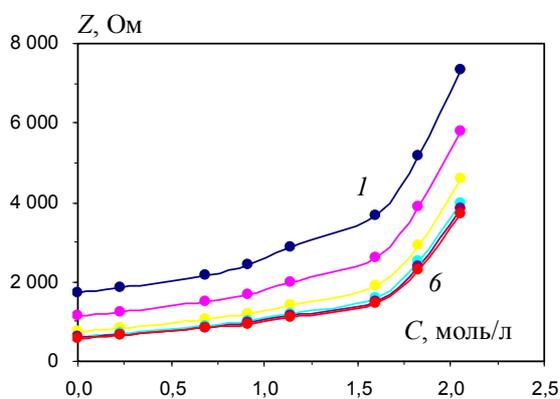


Рис. 2. Зависимости модуля импеданса от концентрации триглицеридов при частоте 20 Гц, 100 Гц, 1 кГц, 5 кГц, 10 кГц, 20 кГц (кривые 1–6)

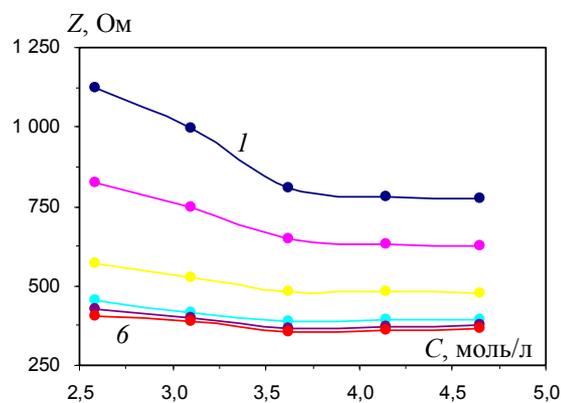


Рис. 3. Зависимости модуля импеданса от концентрации холестерина при частоте 20 Гц, 100 Гц, 1 кГц, 5 кГц, 10 кГц, 20 кГц (кривые 1–6)

симости фазового угла от частоты оказались весьма специфичными для каждой биологической жидкости (рис. 4–7) и, следовательно, их вид может быть использован для идентификации и расчетов концентрации этих веществ как в монорастворах, так и в смешанных растворах биологических соединений и сыворотке крови человека при различных заболеваниях. Однако

для реализации этой возможности и определения в клинической практике концентраций биологических веществ по параметрам их емкостного сопротивления требуется построение математических моделей и эквивалентных электрических схем замещения для расчета активной и емкостной проводимости, индивидуальных для каждого биологического вещества.

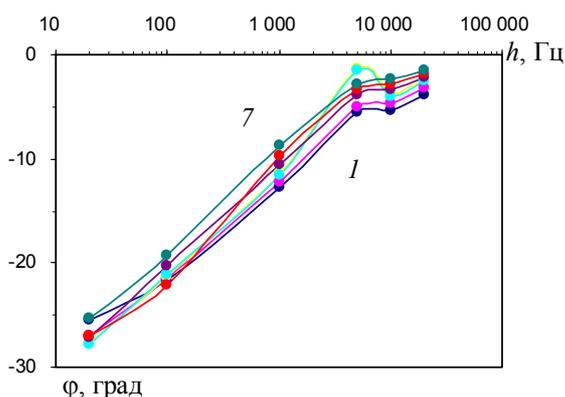


Рис. 4. Зависимости фазового угла импеданса от частоты для концентраций альбумина 63, 67, 70, 71, 80, 90, 100 г/л (кривые 1–7)

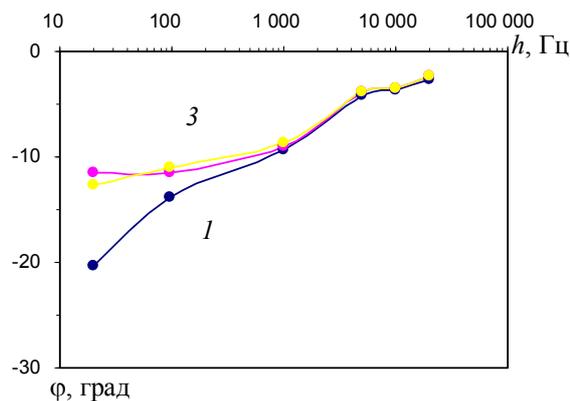


Рис. 5. Зависимости фазового угла импеданса от частоты для концентраций иммуноглобулина 40, 60, 100 г/л (кривые 1–3)

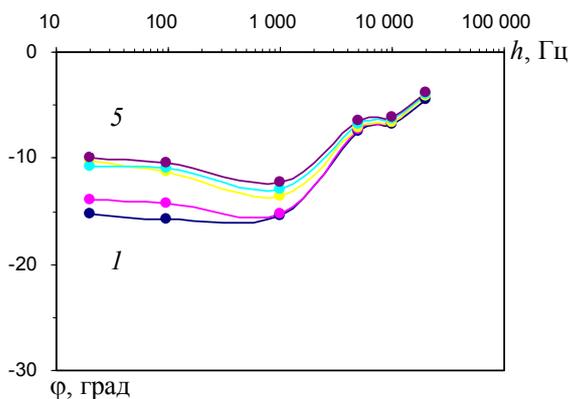


Рис. 6. Зависимости фазового угла импеданса от частоты для концентраций холестерина 2,59, 3,1, 3,62, 4,14, 4,65 ммоль/л (кривые 1–5)

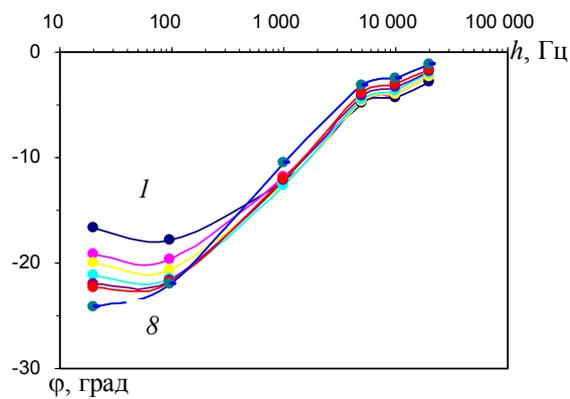


Рис. 7. Зависимости фазового угла импеданса от частоты для концентраций альфа-холестерина 0,423, 0,564, 0,705, 0,846, 0,987, 1,128, 1,269, 1,41 ммоль/л (кривые 1–8)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты экспериментальных и клинических исследований были обработаны статистическими методами с помощью программного пакета Statistica 8.0. Так, электрический импеданс растворов глюкозы характеризуется высокими значениями, несмотря на то что экспериментальные исследования были выполнены с растворами глюкозы,

приготовленными не на дистиллированной воде, а на физиологическом растворе натрия хлорида. Свойства электрической резистивности становятся явными у растворов глюкозы, имеющих концентрацию выше физиологической (более 27 ммоль/л, особенно выражены более 56 ммоль/л), что характерно для концентрации глюкозы в сыворотке крови боль-

ных осложненными формами сахарного диабета. Растворы холестерина представляют собой растворы белка, связанного со сложным спиртом холестеролом. Тем не менее растворы холестерина отличаются по электроимпедансной характеристике от растворов иммуноглобулинов тем, что имеют более значительное увеличение фазового угла ϕ в зависимости от частоты зондирующего переменного электрического тока. Это указывает на увеличение емкостного сопротивления тканей, крови и других биологических жидкостей у больных с повышенным содержанием общего холестерина.

Триглицериды являются классом липопротеидов, имеющим большое количество жирных кислот по отношению к их содержанию в молекулах других липопротеидов. Вероятно, именно химическое строение молекулы триглицеридов вызывает появление емкостных свойств и увеличивает реактивную составляющую электрического импеданса. Выявлено значительное изменение соотношения фазового угла на различных частотах зондирующего переменного электрического тока. Напротив, растворы альфа-холестерина, молекула которых содержит соответствующие апо-белки, характеризуются снижением электрического импеданса по сравнению с растворами триглицеридов и даже с растворами иммуноглобулинов. В отношении электропроводности холестерин-альфа является полной противоположностью триглицеридам. При увеличении концентрации холестерина-альфа электрический импеданс растворов снижается, что характерно для белковых растворов с низкими диэлектрическими свойствами.

При исследовании состава сыворотки крови традиционными унифицированными биохимическими тестами было установлено, что сыворотка крови больных ИБС отличается достоверным увеличением концентрации общего холестерина и триглицеридов, имеет небольшое увеличение концентрации глюкозы по отношению к средним величинам в группе здоровых лиц. В сыворотке больных ММ отмечается

увеличение концентрации общего белка за счет иммуноглобулинов. Сыворотка крови представляет собой многокомпонентный раствор, в основе которого электролиты и белки, в меньших концентрациях представлены липиды и углеводы. Высокие свойства электропроводности ионных молекул и белковых растворов стоят в противофазе с характеристиками липопротеидов и растворов глюкозы, обладающих определенными диэлектрическими свойствами. Были построены математические модели зависимости концентраций изученных биохимических показателей от изменения электроимпедансных характеристик экспериментальных биологических жидкостей и изученных образцов сывороток крови [7–9]. Полученные аппроксимирующие формулы использовались для расчета концентраций биологических веществ в сыворотке крови [10]. Измерение электрического импеданса сыворотки крови больных ИБС и множественной миеломой и расчет концентраций биологических веществ по формулам соответствия, полученным на основании анализа монокомпонентных растворов этих биологических веществ в эксперименте, позволили получить величины, сопоставимые с результатами традиционных биохимических тестов. Точность метода электроимпедансного определения концентрации глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, альфа-холестерина, альбумина, иммуноглобулина G и электролитов Na^+ , K^+ , Ca^{++} была определена с указанием средней ошибки измерения, медианы, 25- и 75 %-ного диапазона ошибки, минимального и максимального значения ошибки в изученных образцах сыворотки крови.

Результаты демонстрируют удовлетворительную точность электроимпедансного метода для клинических целей диагностики изменений основных биохимических показателей, способных вызывать угрожающие жизни человека клинические состояния, и дают ориентировочные результаты для предварительной постановки диагноза. Удовлетворительные показатели точности метода установлены для определения показателей

липидного спектра крови, среднее значение ошибки при определении общего холестерина составило <1 ммоль/л, триглицеридов <0,7 ммоль/л, альфа-холестерина <0,6 ммоль/л. Еще меньше оказалась средняя погрешность определения концентрации ионов кальция и калия. Ошибка при определении уровня общего белка (средняя величина ошибки – 6,1 г/л;

25 %-ный квартиль – 1,2; 75 %-ный квартиль – 10,0 г/л; min и max значения ошибки – 0,3; 13,8 г/л), ионов натрия (средняя ошибка 12,7 ммоль/л) была высокой, но удовлетворяющей потребностям практического здравоохранения и позволяющей подозревать или диагностировать гипо- и гиперпротеинемию, гипо- и гипернатриемию.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны экспериментальная методика и измерительная аппаратура для определения электрического импеданса в проводящих биологических жидкостях, содержащих заряженные (ионные) или диэлектрические (белковые и клеточные) компоненты.

2. Определены характерные частотные зависимости модуля и угла фазового сдвига импеданса для растворов модельных и биологических жидкостей различного состава и концентрации; выявлены специфические изменения электрических свойств растворов биологических молекул, определяемые концентрацией различных химических компонентов и сохраняющиеся в многокомпонентных биологических жидкостях.

3. Разработаны эквивалентные электрические схемы и математические модели, предложены аппроксимирующие расчетные формулы и программные алгоритмы расчета концентрации содержания органических элементов в биологических жидкостях.

4. На основании полученных в исследовании зависимостей показателей электрического импеданса и концентрации биологических веществ в растворах предложен новый оригинальный экспресс-метод лабораторной диагностики наиболее важных параметров биохимического состава сыворотки крови, состояния жизнеспособности биологических структур и оценки динамики течения ряда заболеваний внутренних органов; проведено сопоставление полученных данных с результатами других клинических методов, продемонстрировавшее их удовлетворительное согласование.

5. Определены пределы точности нового метода для анализа концентрации содержания глюкозы, общего белка, иммуноглобулинов, альбуминов, показателей липидного спектра и электролитов в крови здоровых людей, больных ишемической болезнью сердца и множественной миеломой, показавшие возможность его применения в клинической практике на этапе формирования первичного медицинского заключения и доврачебного обследования пациентов.

6. Создан и успешно апробирован опытный образец портативного лабораторного поличастотного электроимпедансного анализатора для клинических исследований биохимического состава сыворотки крови.

Разработанная аппаратура и методики исследований служат основой проектирования нового типа медицинских импедансометрических биохимических анализаторов, предназначенных для дифференциальной диагностики заболеваний внутренних органов в клинической практике. Внедрение импедансометрических методов анализа в широкую медицинскую практику и их сопоставление с результатами клинических наблюдений позволит в будущем выработать и рекомендовать оптимальную систему оценки состояния пациента при различных социально значимых заболеваниях, таких как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, заболевания органов дыхания, нарушения иммунной системы, онкология и др.

Библиографический список

1. Кубарев А.М., Борисов В.И. Пульсация крови в артериальной системе и ее влияние на электрическое сопротивление тела // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 35–41.
2. Цветков А.А. Биоимпедансные методы контроля системной гемодинамики. – М.: Слово, 2010. – 330 с.
3. Экспериментальное моделирование реографической диагностики биологических жидкостей / А.Л. Зувев, В.Ю. Мишланов, А.И. Судаков, Н.В. Шакиров // Биомеханика. – 2010. – № 3. – С. 68–78.
4. Физические основы импедансной кардиографии / А.Л. Зувев, В.Ю. Мишланов, А.И. Судаков, Н.В. Шакиров // Вестник Пермского научного центра УрО РАН. – 2011. – № 2. – С. 52–61.
5. Биоимпедансный анализ состава тела / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2009. – 404 с.
6. Устройство для измерения импеданса биологических сред / А.И. Судаков, Н.В. Шакиров, А.Л. Зувев, В.Ю. Мишланов // Патент Российской Федерации на изобретение № 2462185 от 27.09.2012.
7. Математическое моделирование электрических параметров биологических сред / А.Л. Зувев, В.Ю. Мишланов, А.И. Судаков, Н.В. Шакиров // Труды XVII Зимней школы по механике сплошных сред, Пермь, 2011 [Электронный ресурс – 1 электрон. оптич. диск (CD-ROM)]. Пермь–Екатеринбург: УрО РАН, 2011. – 5 с.
8. Зувев А.Л., Судаков А.И., Шакиров Н.В. Тожественные электрические модели // Сб. трудов конф. «Актуальные проблемы математики, механики, информатики». – Екатеринбург, 2012. – С.18–23.
9. Эквивалентные электрические модели биологических объектов / А.Л. Зувев, В.Ю. Мишланов, А.И. Судаков, Н.В. Шакиров, А.В. Фролов // Российский журнал биомеханики. – 2012. – Т. 16. – № 1 (55). – С. 110–120.
10. Зувев А.Л., Мишланов В.Ю., Мишланова И.В. Измерение электрического импеданса с целью оценки биохимического состава сыворотки крови // Тез. докл. XVIII Зимней школы по механике сплошных сред. – Пермь, 2013. – Пермь–Екатеринбург: УрО РАН, 2013. – С. 146.

**ANALYSIS OF IONIC, MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS
OF ELECTRICAL IMPEDANCE FORMATION IN BIOLOGICAL FLUIDS AND TISSUES**

A.L. Zuev, V.Yu. Mishlanov, A.I. Sudakov, N.V. Shakirov

The aim of the current research was to study experimentally the main physical factors responsible for variations of bioelectrical impedance in some conductive intracellular and intracellular and extracellular biological fluids, containing also different protein molecules, cell components, microbes, in order to design the original laboratory impedance analyzer for investigation of composition of blood, interstitial fluids, condensates, for measurement of concentration of organic substances in these mediums and rate of biochemical and immune reactions.

Keywords: electrical impedance, biological tissues, organic liquids, blood serum, biochemical analysis, protein and cellular structure, concentration, diagnostic methods.

Сведения об авторах

Зувев Андрей Леонидович, доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник, Институт механики сплошных сред УрО РАН (ИМСС УрО РАН), 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 1; профессор кафедры прикладной физики, Пермский национальный исследовательский политехнический университет (ПНИПУ), 614990, г. Пермь, Комсомольский пр-т, 29; e-mail: zal@icmm.ru

Мишланов Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Пермская государственная медицинская академия (ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера), 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26; e-mail: permmed@hotmail.com

Судаков Андрей Иванович, старший научный сотрудник, ИМСС УрО РАН; e-mail: sudakov@icmm.ru

Шакиров Нагим Вагизович, старший научный сотрудник, ИМСС УрО РАН; e-mail: shakirov@icmm.ru

Материал поступил в редакцию 13.05.2014 г.